



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

PARABENES ¿ ALARMA O REALIDAD?

Autores: Alejandro Pérez Caro , Irene Ros Esparza

D.N.I.: 47299872G, 51479228F

Tutor: Raquel Cámara Rica

Convocatoria: 30 de Junio 2015

ÍNDICE

Resumen.....	Página 3
Introducción.....	Página 4
Objetivos.....	Página 6
Material y métodos.....	Página 6
Resultados y discusión.....	Página 7
Metabolismo y absorción	Página 9
Efectos estrogénicos y como disruptores endocrinos, y su relación con el cáncer.....	Página 10
Cuadros clínicos causados por los parabenos.....	Página 16
Conclusiones.....	Página 18
Bibliografía.....	Página 19

RESUMEN

Los parabenos son unas moléculas utilizadas como conservantes en medicamentos, alimentos y productos cosméticos. Su uso está en entredicho debido a la posibilidad de que produzca efectos adversos como disruptor endocrino, lo que conlleva a otros como problemas reproductivos y efectos carcinógenos, y también a nivel tópico, provocando dermatitis y otros problemas.

Por ello nos centraremos en este trabajo bibliográfico en aportar tanto estudios que avalen con datos estos efectos adversos, como otros que rechacen esta posibilidad, cotejándolos para dar una idea global del problema y analizándolos para valorar qué posibilidades reales hay de que los parabenos causen efectos adversos para nuestra salud.

ABSTRACT

Parabens are used as preservatives of molecules in medicines, foods and cosmetics. Its use is questionable because of the potential adverse effects that occur as an endocrine disruptor, which leads to other problems such as reproductive and carcinogenic effects, as well as topical level, causing dermatitis and other problems.

Therefore we will focus on this bibliographic work in studies provide data that support these adverse effects, like others who reject this possibility, comparing them in order to give an overview of the problem and analyzing them in order to assess what real chances there are of that parabens cause adverse effects for our health.

INTRODUCCIÓN

Uno de los puntos claves en la industria cosmética y farmacéutica es la estabilidad de sus productos, por ello desde hace mucho tiempo se busca el estabilizante ideal, para ello se buscan compuestos que presenten una serie de características que consigan prolongar la vida del producto: (I) un buen espectro antimicrobiano, que no sea irritante ni tóxico; (II) efectividad en un margen de pH amplio (III) estabilidad; y (IV) sin capacidad sensibilizante ¹.

Los parahidroxibenzoatos (parabenos o parabenes) son unos conservantes usados en una amplia gama de productos. Se comenzaron a usar en 1925, ya que un año antes se había descrito su efecto antimicrobiano. Son ampliamente utilizados dadas sus óptimas características, pues son moléculas inoloras, incoloras, no volátiles, eficaces en un amplio margen de pH y económicas. Su uso durante más de 70 años avala su eficacia y seguridad ¹. Por ello son uno de los conservantes más utilizados en la industria cosmética. Químicamente los parabenes son ésteres del ácido para-hidroxibenzoico, de los cuales los más usados son metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno.

Desde los años 50 se han realizado múltiples estudios acerca de su posible toxicidad, demostrándose que son relativamente poco tóxicos, sobre todo frente al ácido del que proceden, el ácido benzoico ².

Están autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) y la UE en el Reglamento 1223/2009 de cosméticos. Los parabenes no están incluidos en el Anexo I de la lista de sustancias peligrosas de la Directiva 67/548/CE; sin embargo, la Directiva 76/768/CE de la Unión Europea restringe sus niveles en cosméticos a una concentración máxima de 0.4 % para cada uno, ó 0.8 % (expresado como ácido) para mezclas de los mismos ³.

Además los parabenes son empleados como conservantes de comidas, bebidas, productos industriales y medicación sistémica. Su uso está tan extendido que la FDA les otorga el segundo puesto dentro de los ingredientes más comunes en las formulaciones cosméticas y son superados, únicamente, por el agua ⁴.

Dependiendo de su estructura química, los parabenos van a tener distintas propiedades. Una de las más importantes, sobre todo en cosmética, la determina la longitud de la cadena hidrocarbonada del éster: cuanto más larga sea más liposoluble será el parabeno. Teniendo en cuenta que la replicación microbiana ocurre, por norma general, en la fase acuosa, su capacidad como conservante estará marcada por la cantidad de parabeno disuelto en esta fase, por lo que los más utilizados son los de cadena corta.

Otra razón de peso para optar por parabenos de cadena corta, desde el punto de vista cosmético- donde más se usa- es la mayor absorción de los de cadena larga, ya que se absorben más cuanto mayor liposolubilidad presentan.

Desde hace unos años es frecuente ver publicidad de productos “0% parabenos” o recibir consultas en la farmacia sobre productos cosméticos sin parabenos. Cabe preguntarse si verdaderamente está justificada esta “campana en contra los parabenos” y si los consumidores saben cuál es el motivo por el cual se rechaza la presencia de parabenos en los productos; si es simplemente un “bombardeo” de mala publicidad o está justificada la hipótesis de que son perjudiciales para la salud.

Es por ello que nos hemos planteado la realización de una revisión bibliográfica, basada en los estudios hechos en los últimos años sobre los efectos de los parabenos en la salud humana, para así intentar sintetizar y confrontar las conclusiones de los resultados de dichos estudios con la intención de esclarecer las principales dudas sobre el tema.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una actualización sobre la seguridad de los parabenos, conservantes utilizados en una amplia gama de productos. Abarcando desde su posible implicación en la aparición de cáncer y de infertilidad, como los problemas de dermatitis de contacto causados por éstos, gracias a los estudios publicados y a los conocimientos que actualmente tenemos sobre estos conservantes, queremos comprobar si existe dicha relación o es fruto de una excesiva mala publicidad.

MATERIAL Y METODOS

La metodología seguida en esta investigación ha consistido en la búsqueda bibliográfica y en la revisión de repertorios bibliográficos y bases de datos, así como el estudio de las fuentes bibliográficas primarias y secundarias.

La información ha sido obtenida principalmente de PubMed, de donde hemos consultado artículos científicos, muchos de los cuales hemos tenido acceso mediante la pagina web de la biblioteca de la facultad de farmacia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Continuando con lo expuesto en la introducción, vamos a analizar detalladamente si está o no justificada la reciente aversión social a los parabenos, sobre todo en los productos cosméticos, entrando a valorar la seguridad puesta en tela de juicio de estos ésteres, los efectos adversos que pueden causar y si estamos expuestos verdaderamente a un riesgo.

Como ya hemos señalado, a partir de la década de los noventa se comenzó a especular sobre la relación entre los desodorantes y el cáncer de mama. Esta idea sostiene que los conservantes se absorbían por la piel y llegaban al pecho por cercanía; sugiriendo que estos compuestos pueden provocar cáncer actuando como estrógenos, a través de un proceso denominado disrupción endocrina, debido a la similitud estructural entre los parabenos y compuestos con actividad estrogénica ¹. Sin embargo muchos estudios han demostrado que la interacción de estos compuestos con los receptores de estrógenos es muy débil, observándose efectos sólo en dosis mucho mayores o más repetidas a las que cualquier persona está expuesta actualmente, atendiendo a las cantidades de parabenos que se utilizan en los productos que los contienen. En concreto, en productos cosméticos no se usan en dosis superiores al 1%, mientras que la FDA americana estableció que eran seguros a dosis menores del 25%.

Muchos compuestos encontrados en plantas usadas tradicionalmente como comidas tienen también efectos estrogénicos débiles según estudios celulares. Estas materias de origen natural se denominan fitoestrógenos y están presentes en la soja y en otras frutas y vegetales. Algunos de estos fitoestrógenos, cuando se prueban de la misma manera que los parabenos, han dado resultados similares. Sin embargo, el efecto de los parabenos ha mostrado ser 10.000 veces más débil que los fitoestrógenos más potentes y 100.000 veces menos potente que el estradiol, el estrógeno producido de forma natural por el cuerpo.

Respecto a las reacciones alérgicas que están relacionadas con los parabenos el cuadro más frecuente es la producción de dermatitis de contacto, que se representan como una propagación de una erupción ya existente. La hipersensibilidad a estos compuestos es rara en relación a su uso generalizado. Parece que las exposiciones repetidas a concentraciones relativamente bajas de parabenos pueden conducir a la sensibilidad.

Las reacciones alérgicas a los alimentos ingeridos vía oral que contienen parabenos son todavía más raras ⁵.

Debido a que es un tema que despierta gran interés social y de cierta controversia científica, hemos querido señalar, resumidamente, las recomendaciones que da la OCU sobre las concentraciones permitidas de estos productos, al que ser un organismo que goza de buena reputación entre los consumidores y cuyas recomendaciones son valoradas y tenidas en cuenta.

Metilparaben y etilparaben: no son motivo de preocupación si se usan en las concentraciones permitidas. Son seguros y eficientes conservantes. Aparecerán al final de la lista de ingredientes del cosmético (significa que están presentes en baja cantidad). Estos conservantes deben encontrarse en un máximo del 0,4 % de concentración en un producto (o el 0,8 % si son mezclados).

Butilparaben y proilparaben: aunque su concentración suele ser baja, el Comité Científico de Seguridad de los Consumidores de la Comisión Europea, SCCS, ha recomendado reducir su límite legal. Recientemente la Comisión Europea ha limitado el uso de estos parabenos al 0.14%, ya sea cuando se utilizan sólo o mezclados. Además se prohíben en productos destinados a la zona del pañal para menores de 3 años, como las cremas del culo del bebé, ya que la piel de la zona del pañal puede estar dañada o irritada, lo que aumentaría el riesgo de absorción de estas sustancias. Estas medidas se aplican a los productos que estén en el mercado a partir de Abril de 2015.

Además, la OCU informa que, por precaución, se deben evitar, el butilparaben y el propilparaben en productos que permanecen sobre la piel (cremas y lociones corporales) durante varias horas, así como en niños menores de 3 años y embarazadas.

La Unión Europea ha ordenado, recientemente, prohibir los parabenos isopropilparaben e isobutilparaben y otros como el fenilparaben, bencilparaben o pentilparaben (estos últimos son en realidad muy poco utilizados). Se considera que no hay suficiente información sobre sus riesgos, por lo que no es posible evaluar su seguridad y se retiran por precaución ⁶.

METABOLISMO Y ABSORCIÓN.

Antes de entrar en profundidad a analizar las principales reacciones adversas que producen los parabenos, vamos a realizar una pequeña introducción de la forma en que éstos se absorben y metabolizan en el cuerpo. Esto nos dará una idea de por qué la aversión hacia estos compuestos se centra sobre todo en productos cosméticos y de aplicación tópica.

En estudios de metabolismo realizados utilizando células del hígado y de la piel de origen humano y de rata, se pueden observar una serie de características. En la piel humana la hidrólisis de los parabenos fue mucho más lenta que en el hígado humano, hígado de rata y en la piel de rata. Concretamente, el butilparabeno se degradó más rápido en piel de rata que en la piel humana, lo que indica que la captación dérmica humana del compuesto original es mayor de lo que proyectaban los estudios de uso tópico en ratas. Además en estudios in vivo se demostró una capacidad de captación mayor que en los realizados in vitro.

Estos estudios llegaron también a la conclusión de que, aunque la piel humana tiene la capacidad para metabolizar parabenos, es mucho menor que la que tiene el hígado. Estos datos indican que la administración oral da una dosis interna más baja, debido al alto grado de metabolización en comparación con la exposición dérmica.

En general, los estudios disponibles revelan niveles bajos de parabenos libres en la sangre humana y exenta de parabenos libres o en baja concentración en la de animales de experimentación. Sin embargo, los niveles totales de metabolitos excretados en la orina, tanto tras una exposición dérmica u oral son altos, lo que indica que los parabenos y/o sus metabolitos se toman en cantidades considerables pero son rápidamente metabolizados y excretados.

Después de llevarse a cabo la absorción se produce la distribución por medio del flujo sanguíneo a los órganos, aunque debido a la rápida hidrólisis y conjugación, con glicina, glucurónico o ácido sulfúrico, también se espera que las concentraciones de los compuestos originales sean muy bajas en los sitios activos de los órganos diana.

Se ha estimado que hasta un 2% de butilparabeno intacto, ya sea libre o conjugado, se excreta en orina humana tras una exposición dérmica, superior a los expuestos por vía

oral debido tanto a la mayor absorción como a la menor metabolización de parabenos por vía dérmica, y también a la mayor facilidad de absorción tópica del butilparabeno por su lipofilia que la de otros parabenos de cadena más corta.

Sin embargo, hay que considerar si la toxicidad de los parabenos se debe únicamente a esta molécula, o también a sus metabolitos, ya que entonces su rápida metabolización no compondría un factor protector hacia estas moléculas. Por lo tanto, se requieren más estudios que determinen las concentraciones de parabenos y sus metabolitos en la sangre y los órganos diana, así como de la toxicidad de los últimos ⁷.

Así se entiende que la preocupación social respecto a los parabenos sea mayor cuando estos están en cosméticos, ya que aunque a simple vista puede parecer que a través de la exposición oral las concentraciones séricas de parabenos podrían ser superiores, cuando se aplican de forma tópica su metabolismo es menor y su concentración plasmática mayor.

EFFECTOS ESTROGÉNICOS Y COMO DISRUPTORES ENDOCRINOS, Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER.

Continuando con el tipo de absorción, metabolismo y posible migración y acumulación, un equipo de investigadores en Reino Unido realizó un estudio entre 2005 y 2008 con el objetivo de comprobar la capacidad migratoria de los parabenos desde su lugar de absorción, vía transdérmica en la axila en este caso, hasta otra ubicación dentro del cuerpo. El estudio consistió en medir las concentraciones de cinco ésteres del ácido p-hidroxibenzoico (parabenos), usando HPLC/MS, en cuatro lugares distintos de una mama humana desde la axila al esternón, utilizando tejido mamario procedente de 40 mastectomías para el estudio del cáncer de mama primario.

Uno o más ésteres de parabeno eran cuantificables en 158/160 (99%) de las muestras de tejido y en 96/160 (60%) se encontraron distintas cantidades de los cinco ésteres. La variación fue notable con respecto a cada éster de parabeno individualmente, su ubicación dentro del seno y la simetría en diferentes pechos. Los valores medios generales en nanogramos por gramo de tejido encontrados en las 160 fueron más altos

para n-propilparabeno y metilparabeno y los niveles más bajos fueron para n-butilparaben, etilparabeno e isobutilparabén.

La fuente del parabeno no pudo ser identificada, pero se encontraron distintas concentraciones en 7 de los 40 pacientes que aseguraron no haber usado cosméticos en las axilas en su vida. No se encontraron correlaciones entre las concentraciones de parabenos y la edad del paciente (37-91 años), la duración de la lactancia materna (0-23 meses), la localización del tumor o el contenido del receptor de estrógeno tumor.

En vista de la incidencia desproporcionada de cáncer de mama en el cuadrante superior externo, las concentraciones de parabeno se compararon en las cuatro regiones de la mama; n-propilparabeno fue encontrado en niveles significativamente más altos en la axila, que es donde se encuentran también la mayor parte de los tumores de mama.

Todo esto tiene gran relevancia debido al extendido uso de los parabenos, en productos farmacéuticos, alimentos y cosméticos. Prueba de ello es que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades Cuarto Informe Nacional sobre la Exposición Humana a Químicos Ambientales (CDC) informaron que los parabenos estuvieron presentes en el 99 por ciento de todas las muestras de orina que analizaron en un estudio.

Los parabenos ya habían mostrado su capacidad de ser absorbidos por la dermis, y ya se había observado una mayor concentración de parabenos en tumores mamarios que en tejido normal, pero lo que demuestra este estudio es que estos compuestos son capaces de migrar desde la zona de aplicación, en estos casos la axila, hasta la mama en concreto, pudiendo ir también a cualquier otra parte.

En sus comentarios los autores del estudio destacan la importancia de elegir cuidadosamente los productos que se ingieren o aplican sobre la piel para evitar la sobreexposición a los parabenos ⁸.

Así mismo, en otro estudio que realizaba una revisión bibliográfica de otros que habían investigado sobre la posible relación de los parabenos y el cáncer de mama, se documentaba que los parabenos pueden ser extraídos de tejido mamario humano y detectados por cromatografía de capa fina. También citaba estudios más detallados, que permitieron la identificación y medición de las concentraciones medias de parabenos en muestras individuales de 20 tumores de mama humanos mediante cromatografía líquida

de alta presión seguida de espectrometría de masas. La concentración media de parabenos en estos 20 tumores de mama humanos era de $20,6 \pm 4,2$ ng g⁻¹ de tejido. Cuantificando los parabenos de manera individual se vio que el metilparabeno era el que tenía una concentración más alta (con un valor medio de $12,8 \pm 2,2$ ng g⁻¹ de tejido) y representa el 62% de los parabenos totales recuperados en las extracciones. Estos estudios demuestran que estos compuestos se encuentran intactos en el pecho humano y esto debería abrir el camino para investigar si los consumidores están demasiado expuestos a los parabenos y, en concreto, si están más presentes en tejidos tumorales que en los normales.

Estos artículos evidencian dos cosas, la primera que los parabenos, además de absorberse por vía transdérmica, también son capaces de migrar una vez absorbidos dentro del cuerpo. Y la segunda que estos compuestos son capaces de acumularse en el pecho humano y no ser metabolizados en su totalidad, como se creía hasta hace algunos años.

También son reseñables las concentraciones de estos ésteres encontrados en las distintas partes de la mama, siendo superior en caso de tumores. Sin embargo no ha sido demostrada su implicación en la aparición de dichos tumores 9.

Todos estos supuestos efectos adversos son debidos a que todos los parabenos ampliamente utilizados han demostrado poseer cierta actividad estrogénica de mayor o menor medida dependiendo de ensayos in vitro o in vivo, actuando como agonistas del receptor estrogénico.

Se sabe que la actividad estrogénica de los parabenos se incrementa con el aumento de longitud de cadena y con las ramificaciones de la cadena de alquilo. Además, su metabolito PHBA (ácido parahidroxibenzoico) posee actividad estrogénica demostrada tanto en ensayos in vitro e in vivo.

Van Meeuwen y su equipo estudiaron los efectos inhibitorios estrogénicos y de la aromataza de varios aditivos cosméticos, incluyendo parabenos y PHBA, mediante ensayos in vitro. Los parabenos se ensayaron tanto solos como en diferentes combinaciones. Individualmente, sin tener en cuenta los PHBA, mostraron efecto estrogénico en el ensayo de proliferación de células MCF-7, células mamarias. Se observaron efectos aditivos entre los diferentes parabenos, pero no se encontraron

PHBA capaces de inhibir significativamente la actividad de la aromatasa. Las propiedades inhibitorias de la aromatasa observadas se produjeron a concentraciones capaces de inducir la proliferación de células MCF-7. Por lo tanto, con concentraciones de parabenos que produzcan efectos estrogénicos, la inhibición de la aromatasa también podría esperarse hasta cierto punto.

Al ser la aromatasa la enzima responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos, su inhibición podría ser considerada como un efecto anti-estrogénico, es decir, contrario a la proliferación celular que se produce en las células tumorales sensibles a estrógenos. La inhibición de la aromatasa por lo tanto, podría disminuir efectos estrogénicos, ser un atenuante.

Los autores estimaron equivalentes de estradiol acumulados (EEQ) para evaluar la exposición sistémica humana a varios compuestos que actúan a través del receptor de estrógeno y trataron este valor total EEQ en relación con los niveles endógenos y terapéuticos de estradiol y etinilestradiol. Basado en esto, llegaron a la conclusión de que con el valor total obtenido EEQ es muy poco probable que cause efectos adversos en humanos. Es importante destacar que estas comparaciones se realizaron con los niveles endógenos y terapéuticos de estrógenos en las mujeres adultas, no considerándose los niveles de estrógeno en los niños.

Aunque los autores no encontraron efectos estrogénicos de PHBA en el ensayo de proliferación de celular de MCF-7, si que expresaron su preocupación debido a los posibles efectos estrogénicos de PHBA según lo informado por otros autores y debido a niveles relativamente altos de este metabolito reportados en un estudio japonés.

Darbre y Harvey discutieron la cuestión de la denominación parabenos como estrógenos débiles. La capacidad de los parabenos para imitar la acción de estrógeno está bien documentada, pero diferentes estudios han demostrado que los parabenos tienen una afinidad de unión inferior al receptor estrogénico que otros ligandos estrogénicos.

Sin embargo, con concentraciones suficientemente altas, los parabenos dieron respuestas en ensayos de células completas aumentando la expresión génica y la proliferación celular en células de cáncer de mama humano de la misma magnitud que el 17β -estradiol. Esto demuestra que los parabenos no son agonistas parciales, como implica el término "débil", dan respuestas como agonistas completos en células enteras,

por lo que Darbre y Harvey recomendaron que la etiqueta operativa de 'estrógeno débil' fuera reconsiderada. Aunque estos ensayos no pueden ser extrapolados al comportamiento de los parabenos a nivel fisiológico.

Por otra parte tenemos otro mecanismo de acción por el que los parabenos pueden interferir con la acción estrogénica. Estudios recientes han demostrado que algunos xenestrogenos pueden ser capaces de ejercer propiedades de alteración endocrina al interferir con las enzimas metabólicas responsables de la síntesis de estrógenos fisiológicos o para la modificación de su disponibilidad en forma libre, no conjugada. Prusakiewicz y su equipo estudiaron la capacidad de los parabenos de inhibir sulfotransferasas. La acción de los estrógenos in vivo se regula a través de una interacción equilibrada entre las enzimas sulfotransferasas, que catalizan la conjugación de moléculas con sulfato y sulfatasas que liberan estrógenos libres. Muchos de los disruptores endocrinos ambientales que alteran el equilibrio de los estrógenos (por ejemplo, hidrocarburos aromáticos hidroxilados polihalogenados) son compuestos conocidos por funcionar como inhibidores de la sulfotransferasa. El hallazgo de que los parabenos también pueden inhibir la sulfatación de los estrógenos sugiere que éstos también pueden mejorar indirectamente los efectos del estrógeno a través de la elevación de los niveles de estradiol libre.

También cabe destacar que informes recientes han documentado que varios parabenos tienen la capacidad de unirse al receptor de andrógenos, y la actividad antiandrogénica se encontró para todos los parabenos estudiados. En otro estudio in vitro, metil-, propil- y butil-4-hidroxibenzoato demostraron ser antagonistas de los receptores de andrógenos, y algunos parabenos podrían inhibir la actividad transcripcional inducida por testosterona en un 40% a una concentración de 10^{-7} M.

Para Scialli, los estudios de Boberg no están suficientemente refrendados, pues, si bien es cierto que los parabenos tienen efectos estrogénicos, en ningún caso se consiguen las dosis necesarias con la exposición habitual para llegar a padecerlos. Por lo tanto el margen de seguridad de estas moléculas y en especial de propilparabeno no es tan bajo como hacía ver este otro autor.

Gran parte de los efectos adversos de los parabenos indicados por Boberg se basan en la estrogenicidad que se supone a los parabenos y a su metabolito más común, el ácido p-hidroxibenzoico. La estrogenicidad de los parabenos ha sido investigada por estudios de

unión al receptor de estrógeno in vitro. Metil-, etil-, n-propilo, y n-butillparabenos eran aproximadamente 10^{-4} veces menos potente que 17β -estradiol en la unión del receptor de estrógeno. Por otra parte en un ensayo de proliferación de células MCF-7 en un cáncer de mama, estos parabenos eran 10^{-5} veces menos potente que el 17β -estradiol y su metabolito común, ácido p-hidroxibenzoico, fue inactivo.

En cuanto a los ensayos de uterotrofia de Boberg, el más importante de estrogenicidad in vivo, todos los ensayos positivos para los alquilparabenos se realizaron con la administración subcutánea. Sin embargo, la administración oral y dérmica de estos agentes no ha demostrado actividad estrogénica en el ensayo uterotrófico. La vía de administración es probablemente tan importante debido a la hidrólisis de los parabenos en la piel y el hígado dando como resultado concentraciones sistémicas limitadas de estos agentes después de la administración oral o transdérmica. La administración subcutánea no pasa por el portal de la hidrólisis de la entrada en la piel y el tracto gastrointestinal, lo que permite una mayor exposición interna al compuesto original ¹⁰.

Por último, los investigadores Soni, Carabin y Burdock fueron un paso más allá, pues no sólo se centraron en la capacidad de los parabenos para actuar como disruptores endocrinos, sino que también pusieron el foco en el siguiente paso, su carcinogenicidad.

Se basaron en revisiones bibliográficas de varios ensayos llevados a cabo generalmente en ratas, para metil y propilparabeno y teniendo en cuenta tres vías de exposición: oral, dérmica y subcutánea. Los resultados que obtuvieron fueron negativos en carcinogenicidad para todos los tipos de tumores examinados en sujetos expuestos por las tres vías comparados con los no expuestos, excepto en un caso, el tumor mamario en ratas expuestas vía subcutánea.

En estas ratas se observó un aumento de la incidencia del tumor mamario del 1% en ratas no expuestas hasta el 8% en las expuestas, que puede ser achacado a la falta de metabolismo de los parabenos por esta vía, ya que no se encuentran esterasas en su camino de entrada al organismo capaces de degradarlos, como hemos explicado antes.

Al no ser la vía subcutánea un vía normal de administración de estos compuestos no se puede considerar un riesgo derivado de la utilización de los parabenos en productos tópicos o de administración oral, ya sean alimentos o fármacos, pues tendrán sus correspondientes filtros metabólicos ¹¹.

CUADROS CLINICOS CAUSADOS POR LOS PARABENOS.

El cuadro clínico más frecuente asociado a estos productos es la dermatitis de contacto alérgica. Además se han descrito casos excepcionales de dermatitis de contacto sistémicas a partir de exposiciones parenterales y reacciones urticariales por el uso de productos tópicos.

La *dermatitis de contacto alérgica* (hipersensibilidad retardada o de tipo IV) es el problema que más frecuentemente se relaciona con el uso de los parabenes, implica una alteración en la piel tras el contacto con sustancias inocuas para la mayoría de los individuos. Causada por un mecanismo inmunológico, se debe a una hipersensibilidad retardada o mediada por células, afectando solamente a individuos alérgicos a alguna sustancia ¹².

La primera publicación de eczema alérgico de contacto (EAC) por sensibilización a parabenos fue descrito en Europa por Bonnevie en 1940 y se debía a los conservantes utilizados en una crema antifúngica no fue hasta 1966 cuando se describió una sensibilización a parabenos en los Estados Unidos. Desde entonces se han publicado varios casos de EAC provocados por estos conservantes, la mayoría en pacientes que presentaban una dermatitis de base, los cuales trataban sus eccemas con productos tópicos que presentaban dichos conservantes. Además estos pacientes tenían una edad avanzada con lo cual el alérgeno penetraba con más facilidad ya que la barrera cutánea de la piel se va deteriorando con la edad ¹.

Durante las décadas de los años 60 y 70 se responsabilizó a los parabenos de la producción de eczemas de contacto, lo que llevó a la industria cosmética y farmacéutica a comercializar productos sin parabenos o “*paraben-free*”. Esta creencia tenía su base en la elevada tasa de sensibilización a parabenos que presentaban los pacientes con dermatitis crónica, lo que puede explicarse, al menos en parte, porque en estos años era frecuente el uso de estos conservantes a elevadas concentraciones, pero quizás también porque se desconocía la cantidad de alérgenos que hoy valoramos.

Sin embargo, la visión de los parabenos como sensibilizantes ha cambiado mucho en las últimas décadas, debido a que en la actualidad se ha conocido que la capacidad de sensibilización a los parabenos en la población general es baja, en torno al 1%. (Sólo algunos estudios muestran tasas ligeramente superiores, y corresponden a investigaciones realizadas antes de los años 90) ¹³.

En un metaanálisis llevado a cabo en varios países de Europa durante 15 años (1986-2000) se comprobó que la mezcla de parabenos se encontraba dentro de los alérgenos con una menor tasa de reacciones positivas (0,5%) un resultado similar se obtuvo en un estudio multicéntrico realizado en la década de los 90 comprobándose que los parabenos presentan las tasas de sensibilización más bajas dentro de los conservantes más comunes.

Dentro de los distintos parabenos, el que alcanza la mayor tasa de sensibilización es el metilparabeno y el bencilparabeno el que menor tasa tiene, de hecho, en la literatura médica solo se ha descrito un caso de sensibilización al bencilparabeno.

En la población sin problemas dermatológicos (piel sana) la prevalencia de sensibilización que se encontró en un estudio realizado a 593 voluntarios jóvenes fue de 0,67%. Mediante una prueba predictiva realizada por los autores Marzulli y Maibach se calculó que la tasa de sensibilización a parabenos en la población general era del 0,3% ¹.

Todos estos estudios concluyeron que aunque la capacidad sensibilizante de los parabenos es baja, sí desempeña un papel en la producción de dermatitis de contacto alérgica, especialmente en pacientes con dermatitis de base.

Por otro lado la experiencia ha demostrado que la mayoría de pacientes sensibilizados toleran alimentos que presentan parabenos en su composición, pero en algunas personas si que se han descrito casos de *dermatitis de contacto sistémica*, con lo cual se plantea la existencia de una posible relación entre la hipersensibilidad retardada y la exposición a parabenos por vía oral o parenteral.

En un estudio realizado en 1998 con 14 pacientes sensibilizados a parabenos, se les expuso a una dosis única de 100 mg de parabenos por vía oral, sólo dos de ellos presentaron una reactivación y empeoramiento de sus lesiones, pero no se consiguió demostrar que hubiesen sido provocadas por la administración oral ya que no mejoraron al retirar los parabenos de la dieta ¹.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata o de tipo I son todavía mucho menos frecuentes que las de tipo IV, se produce una urticaria o un eritema a los pocos minutos de la administración de productos que contengan parabenos en su composición.

Se han descrito varios casos de anafilaxia atribuida a una hipersensibilidad de tipo I a parabenos pero no tienen una base científica clara, el único caso que no ofrece dudas al respecto de la implicación de los parabenos en la producción de una reacción de hipersensibilidad inmediata, el caso fue descrito en el 2002 en una mujer sometida a diálisis crónica, la cual desarrolló un exantema a los pocos minutos de la administración de una heparina con parabenos por vía intravenosa, esta paciente era capaz de tolerar la heparina sin parabenos, tras realizar la prueba de inhibición de la migración leucocitaria se confirmó la sensibilidad a metil y propilparabeno.

CONCLUSIONES.

1. Los parabenos son los conservantes más utilizados en la industria cosmética y en la terapéutica; por lo que desde hace mucho tiempo están presentes en una amplia gama de productos y debido a esto, han sido los más estudiados.
2. Los casos descritos de sensibilizaciones por parabenos son bastante antiguos, hechos sobre todo en pacientes con piel alterada o dañada y además eran utilizados en “grandes cantidades”.
3. En los últimos años la reacción a estos conservantes es “prácticamente nula”. En los últimos 20 años solo se ha encontrado algún caso excepcional de sensibilización a parabenos.
4. Podría ser peligrosa la pequeña acumulación de parabenos que se produce en el pecho, pero nunca por si sola ser el factor desencadenante de un cáncer mamario y menos a las dosis actualmente utilizadas.
5. Los parabenos han demostrado tener una afinidad con el receptor de estrógenos 100.000 veces inferior que el estradiol.
6. Nunca estamos expuestos a los niveles suficientes de parabenos como para que estos pudieran causarnos efectos estrogénicos.
7. Los estudios que han demostrado mayores efectos adversos han sido estudios in vitro o in vivo por vía subcutánea.

BIBLIOGRAFIA.

1. Blanca Díaz Ley, Felipe Heras Mendaza y Luis Conde-Salazar Gómez. Parabenos: ¿mito o realidad?. Servicio de Dermatología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. (2006)
2. <http://milksoci.unizar.es/bioquimica/temas/aditivos/conservantes.html>
3. <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/cosmeticosHigiene/cosmeticosHigiene.htm>.
4. FDA U.S. Food and Drug Administration.
<http://www.fda.gov/Cosmetics/default.htm>
5. <http://www.dermnetnz.org/dermatitis/parabens-allergy.html>
6. <http://www.ocu.org/salud/cuidado-piel/noticias/parabenos-cosmeticos>
7. J. Boberg, C. Taxvig, S. Christiansen, U. Hass. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites (2010)
8. Barr L, Metaxas G, Harbach CA, et al. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. (2012)
9. Aljarrah, A.^b, Miller, W.R.^b, Coldham, N.G.^c, Sauer, M.J.^d, Pope, G.S.^a. Concentrations of Parabens in human breast tumours. (2005)
10. Anthony R. Scialli. Reproductive effects of the parabens (2011)
11. M.G. Soni, I.G. Carabin, G.A. Burdock. Safety assessment of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens). (2005)
12. www.sgaic.org (Sociedad Gallega de Alergia e Inmunología Clínica).
13. www.aedv-gtdermoestetica.es/ GEDET (Grupo español de Dermatología Estética y Terapéutica), 25 noviembre 2011.